

Die immunocytochemische Darstellung
von Human-Placental-Lactogenic-Hormone (HPL) -
ein Parameter für die Funktionstüchtigkeit
des Trophoblasten

von

Roswitha Brand

aus

Bamberg

1980 № 292



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Pathologie und pathologischer Anatomie

der Universität Erlangen-Nürnberg

(Direktor: Prof. Dr. med. V. Becker)

Die immuncytochemische Darstellung
von Human-Placental-Lactogenic-Hormone (HPL) -
ein Parameter für die Funktionstüchtigkeit
des Trophoblasten

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Medizinischen Fakultät

der Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Roswitha Brand

aus

Bamberg

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. W. Kersten

Referent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 03.03.1980

I. Einleitung:

1962 isolierten JOSIMOVIC und Mac-LAREN ein im hypophysärem Wachstumshormon (HGH) immunologisch und biochemisch verwandtes Peptid-Hormon aus der menschlichen Plazenta, das im Tierversuch sommatotrope, luteotrope und lactogene Aktivitäten zeigte und deshalb von ihnen "Human-Placental-Lactogenic" (HPL) genannt wurde (JOSIMOVIC and Mac-LAREN, 1962, 1964). Als weitere Eigenschaft ergab sich eine Beeinflussung des mütterlichen Fett- und Kohlehydratstoffwechsels zugunsten einer verbesserten fetalen Energieversorgung (KAPLAN und GRUMBACH, 1968 und 1974; SAMAAN, 1968; JOSIMOVIC, 1962). Mit Hilfe der spezifischen Immunfluoreszenz konnte der Synzyotrophoblast als HPL-Bildungsstätte dargestellt werden (SCIARA, 1963).

Die Vielfalt der Stoffwechselaktivität des HPL und nicht zuletzt die hohe Produktionsrate von 1 g/Tag (GRUMBACH, 1968) weisen darauf hin, daß die Plazenta selbst mit der HPL-Synthese einen entscheidenden Beitrag zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft und zum metabolischen Gleichgewicht während dieser Zeit leistet. Analog hierzu wurde gefolgert, daß die Funktionseinschränkungen der Plazenta und daraus resultierende Ge-

fahren für den Feten in einem erniedrigten Serum-HPL-Spiegel manifestierten (SAXENA, 1969; GENAZZANI, 1971; SPELLACY, 1971; COHEN, 1972; LEUSDEN, 1972; JANISCH, 1973; LINDBERG, 1973, NIVEN, 1973; CROSIGNANI, 1974; LETCHWORTH, 1976; SINGER, 1970).

Ziel der vorliegenden Untersuchung war

1. Das HPL im Synzytio-Trophoblasten darzustellen und
2. durch den Vergleich des immun-zytochemisch-reaktiven Hormongehaltes mit dem HPL-Serumwert aufzuzeigen, ob die mütterliche HPL-Serumkonzentration die Funktions-tüchtigkeit des Synzytio-Trophoblasten reflektiert;
3. ein Verteilungsmuster der immun-reaktiven Zellen aufzuzeigen und
4. zu prüfen, ob es immer oder nur unter bestimmten Voraussetzungen HPL-Produzenten außerhalb des Synzytio-Trophoblasten gibt.

II. Material und Methode:

An 42 formolfixierten und in Paraffin eingebetteten Plazenten aus dem Gestose-Programm der Universitäts-Frauenkliniken Düsseldorf und Mainz in Zusammenarbeit mit dem Pathologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg stellten wir das HPL in der Immunfluoreszenztechnik dar. Die Schwangerschaftsdauer schwankte zwischen 36 und 42 Wochen. In 39 Fällen waren die Serum-HPL-Werte der letzten Schwangerschaftswoche bekannt (Tab. 1); sie bewegten sich zwischen 3 und 12 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Serum. HPL-Konzentrationen unter 4 $\mu\text{g}/\text{ml}$, also im Bereich der von SPELLECY (1970) postulierten "Fetal danger zone" waren sechsmal (= 15%). Die Mehrzahl, nämlich 26 der HPL-Serumwerte lagen zwischen 4 und 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (= 67%), in 7 Fällen (18%) überschritten sie 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$.

Die immunhistochemische Darstellung des HPL erfolgte an jeweils 4 Schnitten aus verschiedenen Regionen. Es wurde die indirekte Immunfluoreszenzmethode mit Kaninchen-Anti-HPL-Serum und FITC-konjugiertem Ziegen-Anti-Kaninchen-IgG-Serum der Behring-Werke angewandt. Die 4 μ dicken Paraffin-Schnitte wurden zunächst in Xylol entparaffiniert, anschließend jeweils 3 Minuten in absteigender Reihe in 100-, 90-, 70- und 40 %-igem Alkohol

bis zur wässrigen Lösung gebracht und schließlich 15 Minuten in 0,23 molarem Phosphatpuffer vom pH 7,2 eingebracht. Die feuchten Schnitte wurden mit 1 : 4 verdünntem Kaninchen-Anti-HPL benetzt und 60 Minuten bei 37° C in der feuchten Kammer inkubiert. Das ungebundene, in Überschuß vorhandene, Anti-HPL wurde durch 10-minütiges Auswaschen in 0,2 molarem Phosphatpuffer vom pH 7,2 entfernt. Anschließend wurde das FITC-konjugierte Anti-Ig-Serum von der Ziege aufgebracht. Nach erneuter 60-minütiger Inkubation in der feuchten Kammer bei 37° und gründlichem Auswaschen des überschüssigen FITC-konjugierten Anti-Ig-Serum im gleichen Phosphatpuffer wurden die Präparate in Glycerol eingebettet, das mit 10 Volumen-Prozent Phosphatpuffer verdünnt worden war. Um ein vorzeitiges Abblassen der Fluoreszenz zu verhindern, wurde einmal der letzte Arbeitsgang in Dunkelheit ausgeführt und zum anderen die Präparate bis zur mikroskopischen Beurteilung, die am gleichen Abend ausgeführt wurde, bei 4° C aufbewahrt.

In jedem Fall wurde in einem zweiten Arbeitsgang der Folgeschnitt eines jeden Block nochmals in den angegebenen Methoden bearbeitet. Die Befundung erfolgte durch zwei Untersucher, jeweils ohne Kenntnis des im

Radio-Immunoassay gemessenen Serum-HPL-Wertes der Mutter.

Zur Kontrolle wurde Leber- und Pankreasgewebe in gleicher Weise behandelt und außerdem das Anti-HPL durch Anti-IgG-IgA und -IgM ersetzt. Die Beurteilung erfolgt in einem Leitz-Auflicht-Fluoreszenz-Mikroskop mit einem Ploem-Filter-Pak. Der Sperrfilter hatte seine spezifische Wirksamkeit bei 510 nm, der Erregerfilter bei 490 nm. Alle Ergebnisse wurden photographisch auf einem Ektachrom-High-Speed Diapositivfilm mit einer Empfindlichkeit von 24⁰ DIN dokumentiert.

Zur Verringerung der Belichtungszeit erfolgten die Aufnahmen jedoch bei einer vorgegebenen Empfindlichkeit von 27⁰ DIN, entsprechend wurde der Entwicklungsneugang verändert.

Die Intensität der Fluoreszenz haben wir nach dem subjektiven optischen Eindruck in drei Gruppen klassifiziert (Abb. 1):

- | | | |
|-----------|---|---|
| Gruppe I | = | Schwach positiv (unregelmäßige, feingranuläre Fluoreszenz) |
| Gruppe II | = | Stark positiv (grobkörnige und bandförmige kräftige Fluoreszenz des Zytoplasma) |

Gruppe III = Sehr stark positiv (brilliant Fluoreszenz
des prall ausgefüllten Zytoplasma).

Die statistische Prüfung erfolgte mit dem Chi-Quadrat-
Test.

III. Ergebnisse:

Die Kontrollen blieben erwartungsgemäß negativ. Mit der spezifischen Methode, deren Fluoreszenz bei den angegebenen Kautelen 4 Monate lang in nahezu unverminderter Intensität erhalten blieb, konnten wir HPL in allen Plazenta-Präparaten nachweisen.

Ein Unterschied bezüglich des Entnahmeortes des Plazenta konnte nicht gefunden werden, wohl aber ergaben sich fokale Unterschiede innerhalb eines Schnittes; d. h. einerseits war in keinem Präparat das Zytoplasma aller Synzytio-Trophoblastzellen fluoreszenz-positiv, andererseits fand sich eine lokale Verschiedenheit in der Fluoreszenz-Intensität der positiven Synzytio-Trophoblasten (Abb. 2).

Entsprechend der definierten Kriterien für die Klassifikation der Fluoreszenz-Intensität ergaben sich folgende Ergebnisse (Tab. 2):

25 Plazenten (60 %) entsprachen der Gruppe I (Abb. 3) mit schwach positiver Fluoreszenzreaktion. Synzytio-Trophoblasten mit gleichmäßig bandförmiger Fluoreszenz waren in dieser Gruppe selten (GP 180), fast alle Plazenten zeigten überwiegend eine granuläre Fluoreszenz

mit teilweise überraschend starken regionalen Intensitätsunterschieden (GP 136, 149, 316, 136, 220).

In die Intensitätsgruppe II (Abb. 4) kamen 14 Plazenten (33 %). Sie boten den Gesamteindruck "starke Fluoreszenz". Unabhängig davon, ob sich das HPL gekörnt oder bandförmig darstellte, leuchtete das Zytoplasma der positiven Zellen deutlich intensiver als in der Gruppe I, der Anteil der Synzytio-Trophoblasten mit minimaler Fluoreszenz innerhalb der einzelnen Schnitte war geringer als in der Gruppe I. Granuläre und lineäre Fluoreszenz waren annähernd zu gleichen Teilen vorhanden.

3 (7 %) der untersuchten Fälle unterschieden sich bei der mikroskopischen Beurteilung deutlich von allen anderen. Unter alleiniger Aussparung des Zellkerns leuchtete das gesamte Zytoplasma in extremer Brillanz (GP 212, 312 BL. 3404). Diese drei Fälle bildeten die Intensitätsgruppe III (Abb. 5).

Für die Korrelation der Fluoreszenz-Intensität mit dem im Serum der Mutter gemessenen HPL-Wert waren nur 39 der insgesamt 42 untersuchten Plazenten verfügbar, da nur in eben diesen 39 Fällen die Serum-HPL-Werte bekannt

waren. Dabei zeigten sich folgende Zusammenhänge (Tab. 3): Während die Serum-HPL-Konzentrationen im Gesamtkollektiv zwischen $3 \mu\text{g/ml}$ und $12 \mu\text{g/ml}$ schwanken, beträgt die höchste HPL-Konzentration der Intensitätsgruppe I $9,5 \mu\text{g/ml}$. HPL-Werte zwischen 6 und $8 \mu\text{g/ml}$ -Serum, die im Gesamtkollektiv in 7 der 39 Fälle vorlagen, waren in dieser Gruppe nur einmal vorhanden (4 %).

In der Gruppe der Präparate mit stark fluoreszierendem Zytoplasma (Intensitätsgruppe II) war keine Plazenta, deren konkomitierender Serum-HPL-Wert unter $4 \mu\text{g/ml}$ lag. Serum-Werte zwischen 4 und $6 \mu\text{g/ml}$, die im Gesamtkollektiv 49 % und in der Gruppe I 67 % ausmachten, fanden sich hier nur in drei von 14 Fällen (21 %), während 43 % der Intensitätsgruppe II einen Serumwert zwischen 6 und $8 \mu\text{g/ml}$ hatten und 14 % einen Serumwert zwischen 8 und $10 \mu\text{g/ml}$ aufwiesen. Bei 3 von den 14 Plazenten der Intensitätsgruppe II (21 %) lag der entsprechende Serum-HPL-Wert der Mutter über $10 \mu\text{g/ml}$. Die mittlere Serum-HPL-Konzentration der Gruppe II lag bei $7,71 \pm 2,3 \mu\text{g/ml}$.

Von den drei Plazenten, die die stärkste Fluoreszenz zeigten (Intensitätsgruppe III), war uns nur einmal der

HPL-Wert bekannt. Dieser betrug 11,5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ und lag damit deutlich über dem Mittelwert der Gruppe II.

Daraus ergibt sich, daß 92 % der mit I klassifizierten Fälle, einen Serum-HPL-Wert bis 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ haben, und das 78 % der Plazenten mit der Fluoreszenzintensität II mit Serumwerten korrelieren, die über 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ liegen.

Dichotomisiert man die Serum-HPL-Werte der Intensitätsgruppe I einerseits und die der Gruppe II und III andererseits beim gemeinsamen Median von 5,2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, so ergibt sich, daß in der Intensitätsgruppe I 17 unterhalb bzw. 6 oberhalb und bei der Intensitätsgruppe II/ III 2 unterhalb bzw. 12 oberhalb dieses Median liegen.

(Tab. 4). Der kritische Wert von Chi-Quadrat ist in diesem Fall 10, 1139, was einer Irrtumswahrscheinlichkeit von kleiner 5 o/oo entspricht.

Innerhalb des gesamten Kollektives fanden wir in 32 Fällen Trophoblast-Inseln (Ortmannsche-Inseln). Dabei stellte sich heraus, daß sich in Präparaten von Plazenten, denen ein niedriger Serum-HPL-Wert zugeordnet war, HPL auch außerhalb des Synzytio-Trophoblasten darstellte. Es fand sich in großen, rundlich-ovalen Trophoblastzellen die teils in Gruppen, teils einzeln lagen; meist aber

waren Inseln von nebeneinanderliegenden fluoreszierenden Trophoblastzellen zu sehen, die mit ihren nicht-fluoreszierenden, dunklen Kernen und dem diese umgebenden fluoreszierenden Zytoplasma ein eulenaugenartiges Aussehen hatten (Abb. 6).

Diese Fluoreszenzintensität der Trophoblastinseln entsprach derjenigen der schwach positiven Synzytio-Trophoblasten der Intensitätsgruppe I. Das HPL stellte sich nicht granulär, wie in einem Teil der Synzytioblasten dar, sondern füllte immer das gesamte Zytoplasma schwach-gelblich flächenhaft aus. 20 Plazenten zeigten Fluoreszenz-positive, 10 Plazenten Fluoreszenz-negative Trophoblastinseln (von 2 der 32 Plazenten mit Trophoblastinseln lagen keine HPL-Werte vor, so daß diese unberücksichtigt bleiben mußten). 5 (25 % der HPL-positiven Trophoblastinseln waren Serum-HPL-Werte unter $4 \mu\text{g/ml}$ zuzuordnen; 14 (75 %) waren in Plazenten, die HPL-Werte zwischen 6 und $8 \mu\text{g/ml}$ produziert hatten und nur einer Plazenta (5 %) mit fluoreszierenden Trophoblastinseln war einem Serumwert über $8 \mu\text{g/ml}$ zuzuordnen. Der mittlere Serum-HPL-Wert der positiven Fälle betrug $4,67 \pm 0,83 \mu\text{g/ml}$.

3 (30 %) der Plazenten mit negativen Trophoblastinseln produzierten HPL-Konzentrationen zwischen 6 und $8 \mu\text{g/ml}$

und alle drei Plazenten, deren Serum-HPL-Werte über 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ waren, zeigten keine HPL-haltigen Trophoblastinseln. Der mittlere Serum-HPL-Spiegel dieser Gruppe lag bei $9,3 \pm 2,05 \mu\text{g}/\text{ml}$. Bei Serum-HPL-Werten bis kleiner 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ sind die Trophoblastinseln also in 95 % positiv, bei Werten über 8 sind 70 % negativ; zwischen 6 und 8 sind keine klaren Zuordnungen voraussehbar (Tab. 5).

Bei der Dichotomisierung der 30 Plazenten mit Trophoblastinseln, bei denen zugleich der entsprechende Serum-HPL-Wert der Mutter bekannt war, um den gemeinsamen Median von 5,15 zeigt sich, daß von den Trophoblast-positiven Plazenten 15 (75 %) unterhalb dieses Median liegen und 5 (25 %) oberhalb des Median. Andererseits haben alle Plazenten, die HPL-negative Trophoblastinseln aufwiesen, einen mütterlichen Serum-HPL-Wert oberhalb des gemeinsamen Median, 10 (100 %), Tab. 6). Das ergibt eine Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 o/oo (Tab. 6).

Bei der Zuordnung Trophoblast-positiv bzw. -negativ zum Intensitätsgrad der immunreaktiven Fluoreszenz des dazugehörigen Synzytio-Trophoblasten, ergibt sich eine in gleicher Weise hochsignifikante Korrelation (Tab. 7):

80 % der HPL-haltigen Trophoblastinseln haben gleichzeitig eine schwach positive Fluoreszenzintensität des Synzytio-Trophoblasten, während 92 % der HPL-negativen Trophoblastinseln in die Intensitätsgruppen II und III fallen.

IV. Diskussion:

Das Human-Placental-Lactogenic-Hormone (HPL) ist ein Polypeptidhormon vom Molekulargewicht 25600. Ein Regelkreis zwischen Produktion und Sekretion ist nicht bekannt. Eine enge Verknüpfung zwischen Plazentagewicht bzw. der absoluten Trophoblastoberfläche kann jedoch als gesichert angesehen werden.

Nicht in einem circadianen Rhythmus, sondern gleichmäßig über den Tag verteilt werden vom Synzytio-Trophoblasten der reifen Plazenta etwa 1 g/Tag (KAPLAN, 1968) gebildet. Das HPL wird ausschließlich in den materalen Kreislauf abgegeben und nur ganz geringe Mengen gelangen in den fetalen Organismus. Dies ist der wesentliche Grund dafür, daß der Serumwert der Mutter zum klinischen Indikator für die Qualität der Plazenta und damit mittelbar für das Wohlergehen oder eine drohende Gefahr für die Frucht geworden ist. HPL, Indikator für die Qualität der Plazenta, kann ab der 6. Schwangerschaftswoche nachgewiesen werden; seine Werte steigen bis zur 36. Schwangerschaftswoche parallel zum Plazentawachstum an und stagnieren dann plateauartig; sein Normalwert gegen Ende der Schwangerschaft liegt dann bei 6 bis 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Serum. Bei diesem Wert handelt es sich um einen gemittelten Durchschnittswert, der je nach

Autor zwischen 3 und 18 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Serum schwankt (CROSIGANI et al., 1972; DERICKS-TAN et al., 1976; GEIGER, 1974; JOSIMOVIC, 1971; KELLER et al., 1971; LEBECH und BORGGAARD, 1974; MOSER und HOLLINGSWORTH, 1973; SCHMITT et al., 1972).

Die Vergleichbarkeit der individuellen Plazenten unseres Kollektivs ist bezüglich des aktuellen Aktivitätszustandes zum Zeitpunkt der Fixation dadurch gewährleistet, daß es einmal keinen diurnen Synthese- und Sekretionsrhythmus des HPL gibt und weil das HPL in der Plazenta lange Zeit (bis zu 6 Monaten, LETCHWORTH, 1971) in unveränderter Konzentration nach der Plazentaablösung nachgewiesen werden kann.

Die dargestellten Ergebnisse weisen eine enge, statistisch signifikante Korrelation zwischen dem im Serum gemessenen HPL-Wert und dem Intensitätsgrad der immunreaktiven Reaktion des Synzytio-Trophoblasten auf. Das im Serum gemessene HPL ist abhängig von der Produktions- und der Sekretionsleistung des Synzytio-Trophoblasten. Der aktuelle Serumwert ist dabei unmittelbares Spiegelbild der Sekretionsleistung, unabhängig davon, ob das sezernierte Hormon lange vorher oder erst unmittelbar vor der Sekretion produziert worden ist. Die Produktion wird somit

bestenfalls mittelbar durch das im Radioimmunoassay bestimmte HPL wiedergegeben. Da die Intensität der spezifischen Fluoreszenz des Synzytio-Trophoblasten immer direkt proportional mit dem mütterlichen Serum-HPL-Wert war, ist zu vermuten, daß der im Radioimmunoassay gemessene Serum-HPL-Wert bei der Mutter im wesentlichen durch die Syntheseleistung bestimmt wird und weit weniger von der Sekretionsleistung abhängig ist. Andernfalls nämlich, d. h. bei unbeeinträchtigter Syntheseleistung, aber eingeschränkter Sekretionsleistung, hätte sich zum Ausdruck der gehemmten Sekretionsleistung bei Fällen mit niedrigem Serum-HPL eine hierzu gegensätzliche kräftige Fluoreszenz ergeben müssen. Diese Ergebnisse stehen im Gegensatz zu denen von DOZPOD (1974), der feststellte, daß Plazenten reifungsgestörter Feten fast doppelt soviel HPL im Plazentaextrakt enthalten wie Plazenten reifer Feten und daß innerhalb einer Zeitspanne von 8 Stunden solche Plazenten reifungsgestörter Feten nur 24,6 % des vorhandenen Hormongehaltes sezernieren, im Gegensatz zu einer Sekretionsrate von 81,2 % bei reifen Plazenten. Er folgerte daraus, daß der materne Serum-HPL-Wert, der als Parameter für die Funktionsfähigkeit der Plazenta angesehen wird, in erster Linie die HPL-Sekretion widerspiegelt.

Eine dezidierte Zuordnung unseres untersuchten Plazentagutes zu bestimmten endogenen oder exogenen Störfaktoren während des Schwangerschaftsablaufes in Bezug auf die Plazenta oder die Frucht unterblieb bei unserer Untersuchung wegen der für diese Fragestellung zu geringen Anzahl innerhalb der denkbaren Gruppen.

Die in unserem Untersuchungsmaterial aufgetretenen fokalen Intensitätsunterschiede der Immunreaktivität zeigen, daß der Serumspiegel nicht einfach von der absoluten Größe der Zottenoberfläche abhängt, sondern daß es Unterschiede der Synzytio-Trophoblasten gibt. Dies kann einmal in Folge einer regionären Trennung bzw. Verteilung von resorptiven und synthetisierenden Funktionen in der Plazenta angesehen werden. Neben diesen qualitativen Unterschieden sind aber auch funktionelle denkbar, etwa in dem Sinne, daß nicht alle synthetisierenden Trophoblastzellen synchron im gleichen Maße produzieren und sezernieren.

So wie sich gezeigt hat, daß jenseits der Normalwerte, die in der Literatur für die letzte Schwangerschaftswoche mit 6 bis 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ angegeben werden, eine enge Korrelation des Serumwertes mit der Immunreaktivität des Synzytio-Trophoblasten besteht, ergab sich in unserem

Untersuchungsgut eine weitere, bisher unbekannte Korrelation zwischen dem Funktionszustand von Decidua-nahen Trophoblastinseln (ORTMANNsche Inseln) und dem Serum-HPL-Wert der Mutter: Bei niedrigem Serum-HPL kann man erwarten, in den Trophoblastinseln HPL nachweisen zu können, bei hohem Serum-HPL dagegen nicht. 95 % der Fälle mit HPL-positiven Ortmannschen Inseln fielen mit Serumwerten von kleiner als 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Serum zusammen, 70 % der HPL-negativen Ortmannschen Inseln hatten einen Serum-HPL-Wert über 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$, zwischen 6 und 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Serum fand sich keine klare Korrelation. Im Vergleich zur Fluoreszenzintensität des Synzytio-Trophoblasten zeigte sich, daß 80 % dieser HPL-haltigen bzw. -positiven Ortmannschen Inseln mit der Fluoreszenzintensitätsgruppe I der Plazentazotten zusammenfallen, und daß andererseits 75 % aus den Intensitätsgruppen II und III negative Ortmannsche Inseln haben. Ob diese Trophoblastinseln dabei als Folge einer normalen bis hohen HPL-Produktion des Synzytio-Trophoblasten eine ursprünglich vorhandene Fähigkeit verloren haben, ist ebenso ungeklärt, wie unsere Hypothese nicht nachgewiesen ist, ob der Immun-reaktive Nachweis des HPL in Trophoblastinselepithelien Ausdruck einer heterotopen HPL-Produktion ist, die durch eine geringe Synthese- und Sekretionsrate des Synzytio-Trophoblasten als Kompen-

sation erst induziert wird. Da die Syntheseleistung in Abhängigkeit von der Perfusion verschieden sein soll (GAU und CHARD, 1975) ist dann bei dem genannten Phänomen eine regionäre vermehrte Durchblutungsrate zu postulieren.

V. Zusammenfassung:

42 Plazenten der 36. bis 42. Schwangerschaftswoche wurden untersucht. Die Serum-HPL-Werte aus der letzten Schwangerschaftswoche lagen zwischen 3 und 12 $\mu\text{g/ml}$. Histologisch wurde das HPL in der indirekten Immunfluoreszenz mit Kaninchen-Anti-HPL und FITC-konjugiertem Ziegen-Anti-Kaninchen-IgG der Behringwerke dargestellt. Zur Kontrolle wurden Leber- und Pankreaspräparate in gleicher Weise behandelt und bei den Plazenten das Anti-HPL durch Anti-IgG, -IgM und -IgA ersetzt.

Die Kontrollen blieben negativ. Mit der spezifischen Methode konnten wir in allen Plazentapräparaten HPL nachweisen. Ein signifikanter Unterschied aufgrund des Entnahmeortes fand sich nicht, wohl aber ergaben sich innerhalb des Einzelschnittes fokale Intensitätsunterschiede. Die Intensitäten waren "schwach positiv" (= Gruppe I), "stark-" (= Gruppe II) und "sehr stark positiv" (=Gruppe III). 92 % der Intensitätsgruppe I korrelierten mit maternen Serum-HPL-Werten von 3 bis kleiner als 6 $\mu\text{g/ml}$; 78 % der Gruppe II/III mit Werten über 6 $\mu\text{g/ml}$. Im Vierfelder-Chi-Quadrat Test lag die Irrtumswahrscheinlichkeit bei 5 o/oo. In 32 Fällen fanden wir Trophoblastinseln (Ortmannsche Inseln), von denen 20 HPL-positiv waren. Ihr Intensitätsgrad entsprach

dem der Gruppe I der Synzytio-Trophoblasten. Beim Vergleich mit den Serum-HPL-Werten ergab sich, daß 95 % dieser Zellen Werten unter 6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ zuzuordnen sind. 70 % der HPL-negativen Trophoblastinseln fanden sich in Plazenten, die Serum-HPL-Werte über 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ produziert hatten. Zwischen 6 und 8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ war keine Zuordnung voraussehbar.

Es ist zu vermuten, daß der im Radioimmunoassay gemessene Wert des mütterlichen Serum im wesentlichen durch die Syntheseleistung der Plazenta bestimmt wird und weit weniger von der Sekretionsleistung abhängig ist. Aus den fokalen Intensitätsunterschieden schließen wir, daß der Serumspiegel nicht nur von der absoluten Zottenoberfläche abhängt, sondern, daß auch qualitative und funktionelle Unterschiede der Synzytio-Trophoblastzellen bestehen. Die heterotope HPL-Produktion in den Ortmannschen Inseln steht in Abhängigkeit von der Syntheseleistung des Synzytio-Trophoblasten und findet sich nur bei geringer Aktivität desselben.

Placenta-Nr.	Serum-HPL-Wert (µg/ml)
1)	GP 298
2)	BN 3039
3)	GP 281
4)	GP 149
5)	GP 135
6)	GP 136
7)	GP 303
8)	GP 319
9)	GP 266
10)	GP 180
11)	BN 3502
12)	BN 3129
13)	GP 89
14)	GP 168
15)	GP 257
16)	GP 129
17)	GP 173
18)	GP 194
19)	GP 225
20)	GP 127
21)	GP 260
22)	GP 226
23)	GP 287
24)	GP 280
25)	GP 220
26)	GP 264
27)	GP 288
28)	BN 3005
29)	GP 207
30)	GP 140
31)	GP 271
32)	GP 184
33)	GP 270
34)	GP 370
35)	GP 276
36)	GP 263
37)	GP 297
38)	GP 212
39)	GP 326

Tab.1: Auflistung des Untersuchungsgutes mit entsprechenden Serum-HPL-Werten zwischen der 36.- 38. Schwangerschaftswoche.

I	II	III
25 (60 %)	14 (33 %)	3 (7 %)

Tab.2: Häufigkeit der Fluoreszenzintensitäten des Syncytiotrophoblasten (I=schwach positiv; II=stark positiv; III=sehr stark positiv).

HPL	Ortmannsche Inseln	
	+	∅
$< X_M$	15 (75%)	0 (0%)
$> X_M$	5 (25%)	10 (100%)
Σ	20 (100%)	10 (100%)

Tab.3: Korrelation der HPL-Fluoreszenzintensität des Syncytiotrophoblasten mit dem Serum-HPL-Wert der 36.-38. Schwangerschaftswoche.

	$< X_M$	$> X_M$	Σ
I	17	6	23
II/III	2	12	14
Σ	19	18	37

Tab.4: Dichotomisierung der Serum-HPL-Werte der 36. bis 38.Schwangerschaftswoche beim gemeinsamen Median ($X_M = 5,2$ ug/ml Serum).

	Ortmannsche Inseln	
	+	Ø
I	16 (80%)	1 (8%)
II	4 (20%)	8 (67%)
III	-----	3 (25%)

Tab.5: Korrelation HPL-Fluoreszenz-positiver bzw. -negativer Trophoblastinseln (Ortmannsche Inseln) mit dem HPL-Fluoreszenzintensitätsgrad des Syncytiotrophoblasten.

HPL	I _(n=24)	II _(n=14)	III _(n=1)	Gesamt
< 4	6 (25 %)	-----	-----	6 (15%)
< 6	16 (67 %)	3 (21%)	-----	19 (49%)
< 8	1 (4 %)	6 (43%)	-----	7 (18%)
< 10	1 (4%)	2 (14%)	-----	3 (8%)
> 10	-----	3 (21%)	1	4 (1%)
$\bar{x} \pm s$	4,84 $\pm$ 1,3	7,71 $\pm$ 2,3	11,5	6,04 $\pm$ 2,36

Tab.6: Dichotomisierung der Serum-HPL-Werte von Plazenten mit Ortmannschen Inseln.

HPL	Ortmannsche Inseln	
	+	Ø
< 4	5 (25%)	-----
< 6	14 (70%)	-----
< 8	1 (5%)	3 (30%)
< 10	-----	4 (40%)
> 10	-----	3 (30%)
$\bar{x} \pm s$	$4,67 \pm 0,83$	$9,3 \pm 2,05$

Tab.7: Korrelation der Serum-HPL-Werte von Plazenten mit Ortmannschen Inseln in Abhängigkeit von der spezifischen HPL-Fluoreszenz der Epithelien der Ortmannschen Inseln.

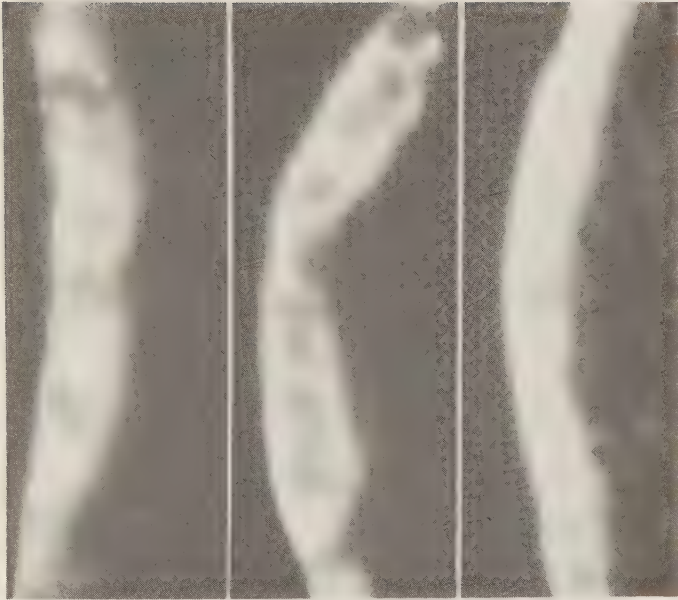


Abb.1: Synopsis der drei Intensitätsgrade der HPL-spezifischen Fluoreszenz. Links: schwach positiv (=Gruppe I); Mitte: stark positiv (=Gruppe II); rechts: sehr stark positiv (=Gruppe III). Kaninchen-Anti-HPL, FITC-konjugiertes Ziegen-Anti-Kaninchen-IgG.



Abb. 2: Regionäre Intensitätsunterschiede der HPL-spezifischen Immunfluoreszenz des Syncytiotrophoblasten. Plazenta GP 303; Kaninchen-Anti-HPL-, FITC-konjugiertes Ziegen-Anti-Kaninchen-IgG.



Abb. 31 Schwache HPL-spezifische Fluoreszenz des Syncytiotrophoblasten (Intensitätsgruppe 1). Plazenta GP 89. Kaninchen-Anti-HPL, FITC-konjugiertes Ziegen-Anti-Kaninchen-IgG.

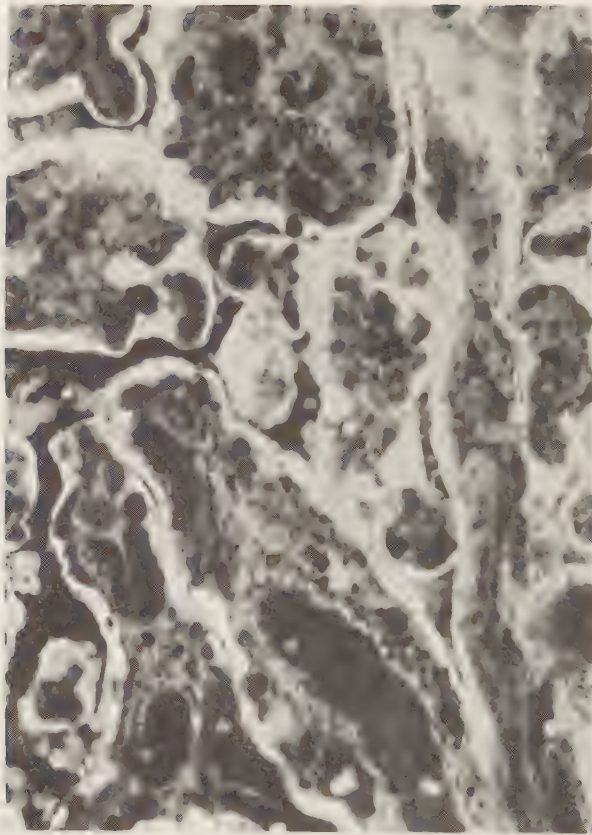


Abb. 1: Starke HPL-spezifische Fluoreszenz des Syncytiotrophoblasten (Intensitätsgruppe II). Plazenta GP 140. Kaninchen-Anti-HPL, FITC-konjugiertes Ziegen-Anti-Kaninchen-IgG.



Abb.5: Sehr starke HPL-spezifische Fluoreszenz des Syncytiotrophoblasten (Intensitätsgruppe III). Plazenta BN 3404. Kaninchen-Anti-HPL, FITC-konjugiertes Ziegen-Anti-Kaninchen-IgG.



Abb.6: HPL-haltige deciduanähe Trophoblastinseln (Ortmannsche Inseln). HPL-spezifische Fluoreszenz der Intensitätsgruppe I. Plazenta GP 303. Kaninchen-Anti-HPL, FITC-konjugiertes Ziegen-Anti-Kaninchen-IgG.

Literaturverzeichnis:

- COHEN, M., DUMONT, BERTRAND: High risk pregnancies: prognostic value and plasma level of HCS. J. Gyn. obst. biol. Réprod., 1: 697-713 (1972).
- CROSIGNANI, P.G., L. TROJSI, A.E.M. ATTANASIO, FINZI: Value of HCG and HCS measurement in clinical practice. Obstet. and Gynec. 44: 673-681 (1974).
- CROSIGNANI, P.G. et al.: Concentration of chorionic gonadotropin and chorionic somatomammotropin in maternal serum, amniotic fluid and cord blood at term. J. Obstet. and Gynec. Brit. Cwlth. 79: 122 (1972).
- DERICKS-TAN, J.S.E., R. BAUMANN: Feto-maternale HCG-, HCS- und PRL-Konzentrationen in der perinatalen Periode. Geburtsh. u. Frauenheilk. 36: 845 (1976).
- DOZPOD et al.: Concentration and in vitro release of HPL in the case of normal and foetuses with i. u. weight retardation. Acta physiol. Acad. Sc. Hung. 45: 563 (1974).
- GAU, G.S., T. CHARD: The distribution of placental lactogen in the human term placenta. Brit. J. Obstet. Gynaec. 83: 790-93 (1975).
- GEIGER, W.: Alterations of maternal and fetal serum concentrations of HCG, HPL, STH and TSH after delivery. Acta endocr. Suppl. 152: 39 (1971).
- GENAZZANI, A.R., F. COCOLA, M. CASOLI, G. MELLO, G. SCARSELLI, P. NERI, P. FIORETTI: Human chorionic somatomammotrophin RIA in evaluation of placental function. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 78: 577-88 (1971).

- GRUMBACH, M.M., S.L. KAPLAN, J.J. SCIARRA, I.M. BURR: CGP: Secretion, disposition, biologic activity in man, and postulated function as the "growth hormone" of the second half of pregnancy. Ann. N.Y. Acad. Sci. 148: 501 (1968).
- JANISCH, H. et al.: Plazentafunktionsdiagnostik mit Östriol und HPL. Arch. f. Gynäkol. 214: 219-222 (1973).
- JOSIMOVIC, J.B., J.A. MACLAREN: Presence in the human placenta and term serum of a highly lactogenic substance immunologically related to pituitary growth hormone. Endocrinology 71: 209-270 (1962).
- JOSIMOVIC, J.B., B.L. ATWOOD: HPL, a trophoblastic hormone synergizing with chorionic gonadotropin and potentiating the anabolic effects of pituitary growth hormone. Amer. J. Obstet. Gynaec. 88: 867 (1964).
- JOSIMOVIC, J.B., MINTZ: Biological and immunochemical studies of HPL. Ann. N.Y. Acad. Sc. 148: (1968).
- JOSIMOVIC, J.B.: Placental lactogenic hormone. In: FUCHS, F., A. KLOPPER: Endocrinology of pregnancy. Harper and Row, New York-Evanston-London (1971).
- KAPLAN, S.L., E. GURPRIDE, J.J. SCIARRA, M.M. GRUMBACH: Metabolic clearance rate and production rate of chorionic growth hormone prolactin in late pregnancy. J. clin. Endocrinol. 28: 1450 (1968).
- KAPLAN, S.L., M.M. GRUMBACH: Effects of primate chorionic somatomammotropin on maternal and fetal metabolism. In: JOSIMOVIC, J.B., M. REYNOLDS, E. COBO: Lactogenic hormones, fetal nutrition, and lactation. Wiley, New York-London-Sydney-Toronto (1974).

- KELLER, P.J., C. GERBER, H. GREUB: Die Proteohormone der menschlichen Plazenta. II: Sekretion, Abbau und Ausscheidung von HPL und HCG. Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 2: 99 (1971).
- LEBECH, P.E., B. BORGGAARD: Serum levels of HCS in normal and abnormal pregnancies. Acta endocrin. (Kbh.) 75 (1974) Supp. 182: 35.
- LETCHWORTH, A.T., R. BOARDMAN, C. BRISTOW, J. LANDON, T. CHARD: A rapid radioimmunoassay for human chorionic somatomammotropin. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 78 (1971): 535.
- LETCHWORTH, A.T.: Plasma hormone assays in evaluation of fetal well-being. In: KLOPPER (Ed.): 147-73 (1976).
- LEUSDEN, van H.A.: Hormonal changes in pathological pregnancy. Vitam. a. Horm. 30: 281 (1972).
- LINDBERG, B.S., B.A. NILSSON: HPL levels in abnormal pregnancies. J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 80: 1046-53 (1973).
- MOSER, R.J., D.R. HOLLINGSWORTH: Radioimmunoassay of human chorionic somatomammotropin in serum, amniotic fluid and urine. Clin. Chem. 19: 602 (1973).
- NIVEN, P.A.R. et al.: Placental lactogen-levels in threatened abortion. Proceed. in the Royal Soc. Med. 66 (1973).
- SAMAAN, N.A., S.C.C. YEN, D. GONZALES, O.H. PEARSON: Metabolic-effects of placental lactogen (HPL) in man. J. clin. Endocr. 28: 485 (1968).
- SAXENA, B.N., K. EMERSON Jr., H.A. SELENKOW: Serum placental lactogen (HPL) levels as an index of placental function. New Engl. J. Med. 281: 225 (1969).

- SCHMITT, R., H. ROLL, H. HEPP: Menschliches Plazenta-Laktogen in der normalen Schwangerschaft (I). Z. Geburtsh. Perinat. 176: 390 (1972).
- SCIARRA, J.J., S.L. KAPLAN, M.M. GRUMBACH: Localisation of anti-human growth hormone serum within the human placenta: Evidence for a human chorionic "growth hormone-prolactin". Nature 199 (1963).
- SINGER, W., P. DESJARDINS, H.G. FRIESEN: Human placental lactogen. An index of placental function. Obstet. Gynaec. 36: 222 (1970).
- SPELLACY, W.N., E.S. TEOH, W.C. BUHI, S.A. BIRK, S.A. McCREARY: Value of human chorionic somatomammotropin in managing high - risk pregnancies. Amer. J. Obstet. Gynaec. 109: 588 (1971).

Lebenslauf

Am 1. April 1954 wurde ich als erstes von zwei Kindern des Bäckermeisters Konrad Brand und seiner Ehefrau Hildegard, geborene Schatz, in Bamberg geboren. Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Volksschule Wunderburg in Bamberg und trat im September 1964 in das Maria Ward-Gymnasium in Bamberg ein, wo ich im Juni 1973 die Reifeprüfung erfolgreich ablegte. Zum Wintersemester 1973/74 immatrikulierte ich mich an der Friedrich Alexander-Universität Erlangen für das Studium der Medizin. Im August 1975 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, 1976 den ersten und 1978 den zweiten Teil der Ärztlichen Prüfung. Während der Ausbildung im Praktischen Jahr war ich am Städtischen Krankenhaus Hof/Saale auf den Abteilungen für Innere Medizin und Chirurgie und an der Staatlichen Frauenklinik Bamberg tätig. Am 15. Oktober 1979 bestand ich den schriftlichen, am 19. November 1979 den mündlichen Teil der Ärztlichen Prüfung. Am 26. November 1979 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt. Seit dem 15. Januar 1980 bin ich als Assistenzärztin an der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung des Evangelischen Krankenhauses Regensburg tätig.

Romylla Brand

